

Aus dem Pathologisch-Bakteriologischen Institut der Städtischen Krankenanstalten
Darmstadt (Direktor: Prof. Dr. med. W. SCHOPPER)

Zur Embryologie und angeborenen Hyperplasie der intrahepatischen Gallengänge mit perilobulärer und nodulärer Leberfibrose*

Von

F. K. KÖSSLING

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 10. Juli 1964)

I. Embryologie der intrahepatischen Gallenwege

Über die normale Entwicklung des interlobulären intrahepatischen Gallengangsystems bestehen in der Literatur widersprechende Auffassungen: ein Teil der Autoren (ARON, MOLLIER, HORSTMANN u. a.) nimmt eine sekundäre Umbildung von Leberepithelien in Gallengangszellen an; MINOT und HAMMAR haben dagegen die Gangbildung als Einwachsen eines vom Ductus hepaticus herzuleitenden Zellmaterials entlang den zuführenden Venen (sog. sekundäre Gallengangsplatten HAMMARS) aufgefaßt. Eine kombinierte Bildung der intrahepatischen Gallengänge wird von MACMAHON und THANNHAUSER angenommen.

Wir haben deshalb bei sechs Embryonen (4, 6, 38, 42, 45, 50 mm Scheitel-Steiß-Länge und zwei Feten (100 und 180 mm Gesamtlänge) Untersuchungen durchgeführt.

Der Beginn der intrahepatischen Gallengangsbildung wurde in größeren Serien zuerst bei Embryonen von 16—23 mm Scheitel-Steiß-Länge (HORSTMANN, HAMMAR, LEWIS) bzw. im Alter von 8 Wochen (ARON) gesehen. Wir haben intrahepatische Gangformen zuerst bei dem 38 mm langen Embryo gefunden. Um die zuführenden Venen — sowohl um das allmählich wachsende Pfortadersystem als auch um die Vena umbilicalis sinistra und ihre mit dem Pfortadersystem kommunizierenden Äste — findet sich ein zeldichtes Bindegewebe zwischen Venenwand und Leberepithelien. In diesem Bereich bilden sich die intrahepatischen Gallengänge. HAMMAR glaubte hier eine präparatorische Ablösung des Bindegewebes von den Leberepithelien nachweisen zu können und in dem entstandenen Spaltraum ein Einwachsen der sog. sekundären Gallengangsplatten. Dabei sollten sich Leberepithelien und Gallengangszellen stets deutlich unterscheiden lassen und Übergangsformen nicht vorkommen. Im Gegensatz dazu konnten HORSTMANN und MOLLIER Übergangszellformen einer kontinuierlichen Umbildung von Leberepithelien in Gallengangszellen häufig nachweisen und beschrieben deshalb die intrahepatische Gallengangsbildung als eine Umformung von Leberepithelien entlang der zuführenden und von Bindegewebe umgebenen Venen. Die eigenen Untersuchungen ergaben eine vollständige Bestätigung dieser Befunde; darüber hinaus konnten wir die ersten Umbildungsformen der Leberepithelien — in Abflachung und geringer Verkleinerung der Zellen — entlang deutlich erweiterter Sinusoide beobachten, die sich nach den Serienschnitten als jeweilige Endstrecken der zuführenden Strombahn ausweisen ließen.

Die Gangbildung beginnt offenbar im Bereich der Eintrittsstellen der zuführenden Venen in die Leber und folgt der Ausbildung der zuführenden venösen Strombahn. Diese Verschiebung der Bildungszonen wurde von HAMMAR einem Einwachsen von Zellen in die Leber gleichgesetzt. — Entsprechend der ursprünglichen Anordnung der Leberzelltrabekel um die Venen bilden die durch Umformung entstandenen Gallengänge ein engmaschiges, perivasculäres Netzwerk mit zahlreichen Anastomosen. Dieses Stadium ist zum Verständnis angeborener hyperplastischer Fehlbildungen außerordentlich bedeutungsvoll. In der Fort-

* Herrn Prof. Dr. med. W. SCHOPPER zum 65. Geburtstag gewidmet.

entwicklung kommt es zu einem ungleichmäßigen Wachstum der Netzmäischen, so daß schließlich nach HORSTMANN eine Strombahn mit gemeinsamer Endstrecke entsteht. Wir finden dazu bei den beiden Feten eine annähernd gefäßparallele Anordnung der Gallengänge mit nur noch wenigen Anastomosen. Gleichzeitig geht eine starke, zum Teil unregelmäßige Erweiterung mit angedeuteten divertikelförmigen Ausbuchtungen und eine Füllung mit einem eosinophilen Sekret einher. Eine Gallesekretion, die HORSTMANN angenommen hatte, konnten wir nicht nachweisen.

Somit ergibt sich die Entwicklung des interlobulären intrahepatischen Gallengangsystems als ein einheitlicher Vorgang, bei dem einer speziellen Gewebskomposition von zuführendem Venensystem, perivenösem Bindegewebe und trabeculär geordnetem Leberparenchym offensichtlich eine wesentliche Bedeutung zukommt.

Die in der Literatur mitgeteilten Fälle von Aplasie des intrahepatischen Gallengangsystems — bei sonst normaler Leberstruktur und teils regelrecht, teils fehlgebildetem extrahepatitischem Gallenwegsystem — sprechen nicht gegen diese Auffassung; sie beweisen, streng genommen, nur eine unabhängige Entwicklung von intra- und extrahepatitischem Gallenwegsystem. Für eine solche Unabhängigkeit sprechen auch die Fälle von FEER, PAUL, VIGHOLT und DAHL-IVERSON u. GORMSEN, bei denen trotz vollständigem Fehlen des extrahepatischen Gallenwegsystems intrahepatische Gallengänge ausgebildet waren.

II. Hypoplasie der intrahepatischen Gallenwege

Fall 1¹. Krankengeschichte. 17 Tage alter Säugling. 1. Kind. Eltern gesund. Bei Geburt unauffällig. Am 4. Tag Auftreten eines Ikterus, 2 Tage später Verstärkung mit Dunkelfärbung des Urins, Stuhl blieb jedoch immer gefärbt, am 6. Tag Zeichen eines Kernikterus. — Cholezystographie negativ. — Mutter und Kind 0/Rh (positiv). Exitus nach progredienter Verschlechterung.

Obduktion. Extrahepatisches Gallenwegsystem normal angelegt und frei durchgängig, Stuhl normal gefärbt. Ikterische Nephrose und Markcysten der Nieren.

Leber. Zur mikroskopischen Untersuchung stand eine Serie von 50 Schnitten zur Verfügung. Läppchenstruktur nur stellenweise angedeutet vorhanden. Pfortaderäste durchweg weit. In den größeren Bindegewebsswickeln weite, mit zylindrischen Zellen ausgekleidete, insgesamt regelrecht gestaltete Gallengänge, in den Lumina z. T. Gallemassen. — In der Peripherie nur vereinzelt Ausbildung regelmäßiger Portalfelder, Gallengänge hier teils mit kubischen, teils mit zylindrischen Epitheliien ausgekleidet. Im Bindegewebe lockere, teils rundzellige, teils leukocytäre Infiltrate ohne besondere Lokalisation. Überwiegend findet sich eine unregelmäßige Bindegewebsbildung um die größeren und kleineren Äste der Vena portae; insgesamt resultiert eine mäßige Bindegewebsvermehrung (Abb. 1a). In diesen Gewebsbezirken sind regelmäßige interlobuläre Gallengänge nicht entwickelt, hier finden sich vermehrt unterschiedlich weite, vorwiegend englumige, vielfach anastomosierende Gallengänge mit kubischer, bzw. flachkubischer Epithelauskleidung, die vielfach mit dem Parenchym kommunizieren (Abb. 1b). Vereinzelt primitive Gangformen, die gemeinsam durch Leberepithelien und Gallengangszellen begrenzt werden. — In allen Leberabschnitten massive Cholestase mit pleiochromen Gallezylinern. Dabei gelegentlich Epithelnekrosen mit Galle-speicherung in den Sternzellen. — Ganz vereinzelt rote Blutbildungsherde. In den Sternzellen geringe feinkörnige Eisenpigmentablagerungen.

Nach dem Gesamtbefund handelt es sich um eine überwiegend unreife, bzw. nur teilweise ausdifferenzierte Leber: Neben einzelnen regelrecht gestalteten Periportalfeldern mit interlobulären Ductus und Ductuli in normaler Menge zeigt der größte Teil des Organs eine primitive, embryonale Struktur. Das perivasculäre Bindegewebe folgt den Aufzweigungen der Vena portae, zum Teil bis

¹ Herrn Prof. Dr. R. BÖHMG, Freiburg i. Brsg. und Herrn Dr. J. BÖHMG, Wien, danken wir für die freundliche Überlassung des Sektionsprotokolls, der Präparate und der Krankengeschichte.

zu den feinsten perilobulären Ästen; dabei resultiert ein unregelmäßiger lobulärer Aufbau mit einer im ganzen mäßigen Bindegewebsvermehrung (s. Abb. 1a). In diesem gesamten perivasculären Bindegewebe finden sich vorwiegend an der Grenze zum Parenchym anastomosierende Gallengänge mit typischer embryonaler Anordnung. Transformationsformen der Leberzellen sind nicht nachweisbar; es ist also anzunehmen, daß der Umbildungsvorgang seinen Abschluß gefunden hat.

Der Befund hat eine gewisse Ähnlichkeit mit im Anschluß zu besprechenden Formen von angeborener intrahepatischer Gallenwegshyperplasie, die durch die

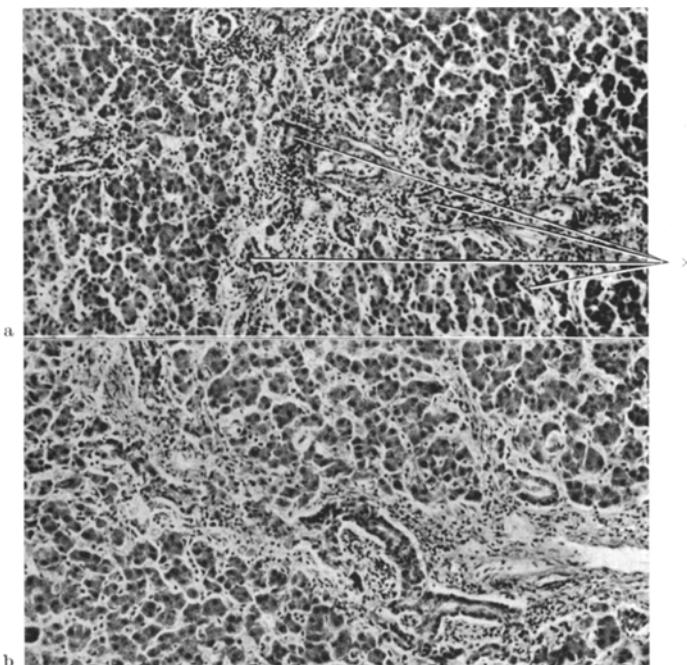


Abb. 1a u. b. Fall 1 (17 Tage alter Säugling). a Mangelhaft differenzierte Leber mit geringer perivasculärer Bindegewebsvermehrung und unregelmäßiger Lobulierung des Parenchyms. Anastomosierende Gallengänge vom embryonalen Typ bei \times (Paraff., v. Gieson. Vergr. ca. $63 \times$). — b Gallengänge vom embryonalen Typ im perivasculären Bindegewebe (Paraff., v. Gieson. Vergr. ca. $75 \times$)

embryonalen Gallengangsnetze hervorgerufen wird. Er ist jedoch mit diesen Fehlbildungen nicht zu vergleichen, da eine eigentliche Überschußbildung von Gallengängen nicht vorliegt.

Die Überlegungen zur formalen Pathogenese werden zunächst weitgehend bestimmt durch die Übereinstimmung des Befundes mit embryonalen Strukturen: Hier wie dort finden sich netzförmig anastomosierende Gallengänge eingelagert in das perivasculäre Bindegewebe; damit ist gleicherweise ein lobulärer Aufbau des Organs nicht, bzw. im vorliegenden Falle nur angedeutet erkennbar. Es ergibt sich somit die Frage, warum in Teilen des Organs eine Fortdifferenzierung der embryonalen Gallenwege ausgeblieben ist. Schließen wir uns HORSTMANN an, so ist ein mangelhafter fetaler Sekretfluß als Ursache anzusehen. Es ist jedoch auch an eine partiell verspätet eintretende oder ungleichmäßige

Ausbildung der zuführenden venösen Strombahn zu denken, so daß das Gangsystem zur Zeit der Geburt noch in einem embryonalen Stadium angetroffen wird. — Zur Ätiologie des Befundes können wir nichts Sichereres aussagen. Nach dem histologischen Befund scheiden jedenfalls eine fetale Hepatitis oder ein vollständiges Verschlußsyndrom mit reaktiven Gallengangswucherungen als Ursache der Erkrankung aus, das letztere auch nach dem Obduktionsbefund und dem klinischen Verlauf. Für eine Lues connata fand sich ebenfalls kein Anhalt. — Wir können den vorliegenden Befund demnach nur beschreibend katalogisieren als den einer partiell mangelhaft differenzierten Leber mit geringer perivasculärer Bindegewebsvermehrung und embryonaler Gallengangsbildung, einhergehend mit funktioneller Unreife.

Zur Pathogenese der Cholestase ist anzunehmen, daß sie wesentlich eine Folge der Unreife des abführenden Gangsystems darstellt. Das Auftreten des Ikterus am 4. Tag (der auch klinisch zunächst als normaler Neugeborenenikterus aufgefaßt wurde), die Blutgruppenuntersuchungen sowie der Obduktionsbefund sprechen mit größter Wahrscheinlichkeit gegen ein hämolytisches Geschehen. Auch für eine Hepatitis oder einen extrahepatischen Verschluß fand sich kein Anhalt. — Wir nehmen deshalb an, daß mit der postnatal verstärkten Galleproduktion eine Überlastung des mangelhaft gebildeten intrahepatischen Gallengangsystems eingetreten ist, dabei stand am Anfang eine intrahepatische, ductuläre Cholestase. Infolge des Fortschreitens der Cholestase entwickelte sich die vorgefundene schwere Leberzellenschädigung. Strömungsmechanisch ist eine erhebliche Widerstandsvermehrung des aus zahlreichen engen Gängen bestehenden Systems anzunehmen.

III. Hyperplasie der intrahepatischen Gallenwege

Eine Hyperplasie des intrahepatischen Gallenwegsystems findet sich sowohl bei Kindern wie auch bei Erwachsenen nicht ganz selten; sie wird in der Literatur häufig im Zusammenhang mit Leberzysten erwähnt. Die Nomenklatur ist unterschiedlich und offensichtlich nicht eindeutig: „kongenitale Hyperplasie“ (ESSBACH 2), „multiple Mikrohamartome“ (POPPER), als Hamartien gedeutete „Pseudogallengangsadenome“ (KETTLER), „Gallengangskomplexe“ (v. MEYENBURG), „cystic fibrosis“ (POTTER), „kongenitale Fibrose“ (SWEETNAM u. SYKES) usw. In der anglo-amerikanischen Literatur werden vielfach alle Erscheinungsformen der Gallenwegshyperplasie unter Bezeichnungen wie „congenital fibrosis disease“ oder „congenital cystic disease“ subsumiert. Das morphologische Substrat besteht ganz allgemein in einer Vermehrung des intrahepatischen Bindegewebes im Bereich oder in engem Zusammenhang mit den periportalen Feldern, die ausgedehnt miteinander anastomosieren können, und in einer Vermehrung der Gallengänge vom ductulären Typ, teils als solide Stränge, teils als Tubuli, teils mit kleincystischer Erweiterung der Lumina. Im Einzelfall entspricht offenbar der Vielfalt der Bezeichnungen eine Vielfalt der Erscheinungsformen. Damit ergibt sich unter Umständen die Möglichkeit, ätiologisch oder wenigstens pathogenetisch verschiedene Formen zu trennen. Im folgenden soll deshalb an Hand von vier eigenen Fällen versucht werden, zu einem pathogenetischen Einteilungsprinzip zu gelangen.

Fall 2¹. *Krankengeschichte.* 11 Monate altes Mädchen. Seit der 10. Woche erkrankt mit rezidivierenden fiebigen Infekten, Pneumonien, z. T. Pyodermien. Aminoacidurie, ausgeprägte Albuminurie.

¹ Herrn Prof. Dr. med. HOEN, Chefarzt der Kinderklinik des Alicehospitals Darmstadt, danken wir für die Überlassung der Krankengeschichten der Fälle 2—4.

Obduktion. Beiderseitige hochgradige Nierenhypoplasie mit ureterogenen (Mark-) und metanephrogenen (Rinden-)cysten. Leber äußerlich völlig unauffällig, extrahepatitisches Gallenwegssystem regelrecht.

Die Leber läßt *mikroskopisch* keine regelmäßige Läppchenstruktur erkennen. Um die Vena portae bzw. ihre Aufzweigungen ein im ganzen gering verbreitertes Bindegewebe, vielfach auch den feinsten Aufzweigungen folgend, so daß stellenweise eine angedeutete perilobuläre Fibrose bei unregelmäßiger Lobulierung resultiert (Abb. 2a). In diesem Bindegewebe

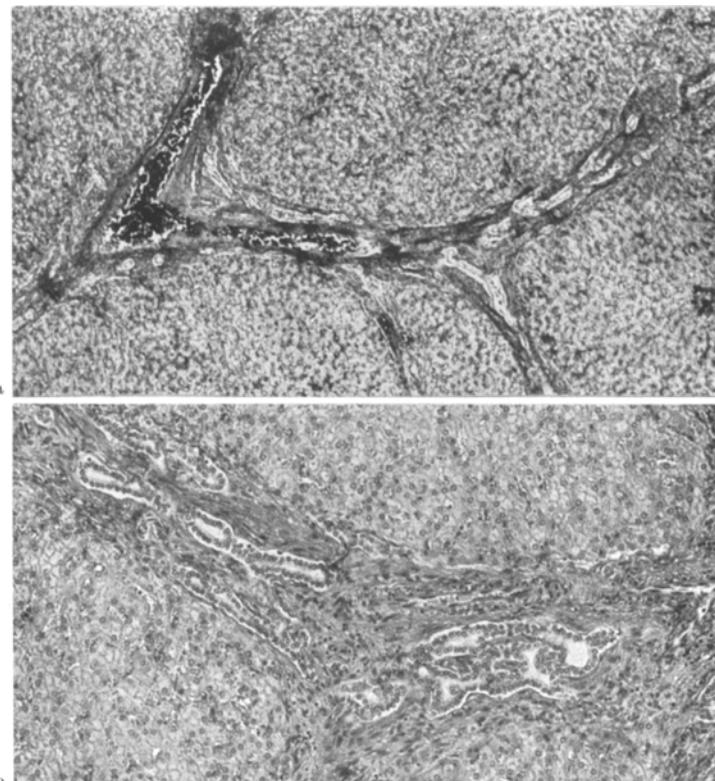


Abb. 2 a u. b. Fall 2 (11 Monate altes Kleinkind). a Perivasculär Bindegewebssvermehrung mit unvollständiger, unregelmäßiger Lobulierung des Parenchyms und vermehrten, anastomosierenden Gallengängen (Paraff., Hämat.-Eos., Vergr. ca. 27×). — b Tangentialschnitt an einem intrahepatischen Pfortaderast mit anastomosierenden Gallengängen vom embryonalen Typ im perivenösen Bindegewebe; keine Ausbildung regelrechter Ductus interlobulares (Paraff., Hämat.-Eos., Vergr. ca. 75×)

zahlreiche, ganz überwiegend mit kubischen Epitheliien ausgekleidete, vielfach anastomosierende Gallengänge, besonders im Grenzbereich zum Parenchym. Die Gänge bilden um die Gefäße engmaschige, netzförmige Anastomosen (Abb. 2b). Nur ganz vereinzelt im Bereich größerer Bindegewebszwölfe Bildung einiger Gänge mit prismatischer Epithelauskleidung und weitem Lumen, jedoch nirgends regelrechte Ductus interlobulares; auch hier an der Parenchymgrenze Geflechte von kleinen Gängen. In den Gängen ganz vereinzelt gallige Konkremeante, Lumina sonst leer. Kommunikation mit dem Parenchym teils durch senkrechte Tubuli, teils durch tangentiale Anlagerung an die Trabekel; Übergangsformen von Gallengangs- in Leberzellen nur selten in Gestalt von abgeflachten Leberepitheliien mit kleineren dunkleren Kernen erkennbar. Dieselben Formen vereinzelt auch um Sinusoide nachweisbar. Parenchym-Bindegewebsgrenzen in Form regelrechter Grenzplatten. — Parenchym unauffällig, kein Zeichen für Cholestase oder Zellschädigung. Um die Zentralvenen keine vermehrte Bindegewebsentwicklung. — Im perilobulären Bindegewebe geringe lockere Rundzell-infiltrate.

Diagnose: Geringe, kongenitale, zum Teil perilobuläre Fibrose mit mäßiger Gallengangshyperplasie der Leber.

Fall 3. Krankengeschichte. 13 Monate alter Knabe. Seit dem 9. Monat rezidivierende Fieberschübe und Erbrechen. Kein Ikterus, keine Bilirubinurie, Leberfunktionsproben normal, jedoch erhöhte Serumtransaminasen (SGOT, SGPT) und alkalische Phosphatase. Geringe Dysproteinämie. Milzvergrößerung. Häufig Bluterbrechen und Teerstühle. — Eine ältere Schwester war im Alter von 1 Jahr nach gleicher Vorgeschichte verstorben, die Obduktion ergab damals das gleiche Grundleiden: geringe Cystennieren beiderseits, Hyperplasie des intrahepatischen Gallenwegsystems mit Leberfibrose. Todesursache: Oesophagusvaricenblutung. Leider standen uns jetzt die histologischen Schnitte nicht mehr zur Verfügung, so daß dieser Fall hier unberücksichtigt bleibt.

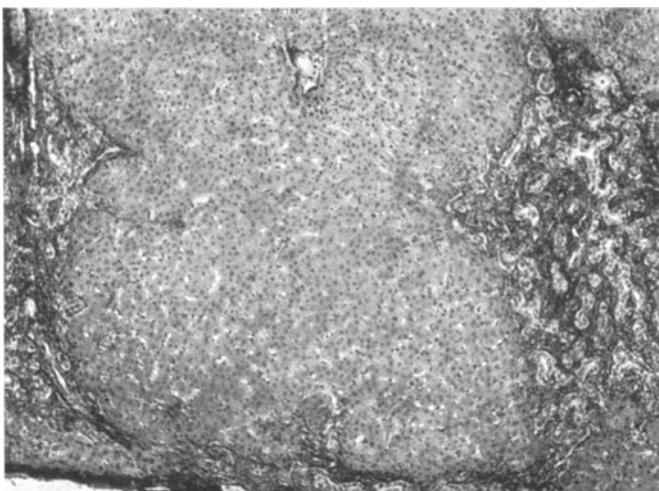


Abb. 3. Fall 3 (13 Monate altes Kleinkind). Perivasculäre Bindegewebsvermehrung mit nahezu vollständiger perilobulärer Fibrose und zahlreichen anastomosierenden embryonalen Gallengängen; keine Bildung regelmäßiger Ductus interlobulares (Paraff., Hämat.-Eos., Vergr. ca. 26×)

Obduktion (Teilsektion). Hypoplastische Nieren mit Mark- und Rindenzysten und interstitieller Entzündung. Leber vergrößert, sehr derb, Oberfläche fein gehöckert, eine Läppchenstruktur auf dem Schnitt nicht erkennbar. Kein Anhalt für Cholestase. Extrahepatische Gallengänge und Gallenblase regelrecht angelegt und frei durchgängig.

Mikroskopisch zeigt die Leber eine unregelmäßige lobuläre Struktur. Um die größeren und kleineren Pfortaderäste vermehrtes Bindegewebe, das perilobulär die Läppchen voneinander scheidet (Abb. 3). In dem vermehrten Bindegewebe zahlreiche engmaschige Gallengangsnetze, Auskleidung mit kubischen, vereinzelt mit flachkubischen Epithelen. Zahlreiche Kommunikationen der Gallenwege mit dem Parenchym durch senkrecht oder tangential verlaufende Anschlußstücke. Übergangszellformen nur ganz vereinzelt in abgeflachten Leberepithelen. Bindegewebs-Parenchymgrenze durch regelrechte Grenzplatten. Parenchym bis auf geringe Verfettung der Epithelen unauffällig, insbesondere keine Cholestase. Periportal keine zelligen Infiltrate.

Diagnose: Kongenitale perilobuläre Fibrose mit Gallengangshyperplasie der Leber.

Fall 4. Krankengeschichte. 4½ Monate alter weiblicher Säugling. Seit dem 3. bis 4. Tag Ikterus wechselnder Stärke. Leber hart, am Rippenbogen tastbar. Stuhl immer normal gefärbt, Urin immer hell, Gallenfarbstoffe nie nachweisbar. — Mutter und Kind Blutgruppe 0/Rh (+). Wa.R. negativ.

Obduktion. Allgemeiner Ikterus. Leber normal groß, ikterisch, Konsistenz vermehrt, auf dem Schnitt knotiger Umbau des Gewebes. Extrahepatische Gallenwege frei durchgängig, regelrecht angelegt, Gallenblase leer.

Mikroskopisch zeigt die Leber eine ausgeprägte Bindegewebsvermehrung um alle Pfortaderäste. An vielen Stellen Anastomosen des verbreiterten periportalen Gewebes, so daß eine

unregelmäßige lobuläre Struktur resultiert mit zahlreichen, allseits von Bindegewebe umschnürten Lobuli (Abb. 4a). (Keine Pseudolobuli!) Im vermehrten Bindegewebe vereinzelt Rundzellinfiltrate. Weiterhin zahlreiche, vielfach anastomosierende Gallengänge mit kubischer Epithelauskleidung. Lumina der Gänge gering erweitert, darin reichlich Galle bzw. gallige Konkremente von fast steinähnlicher facettierter Form (Abb. 4 b). Zahlreiche Kommu-

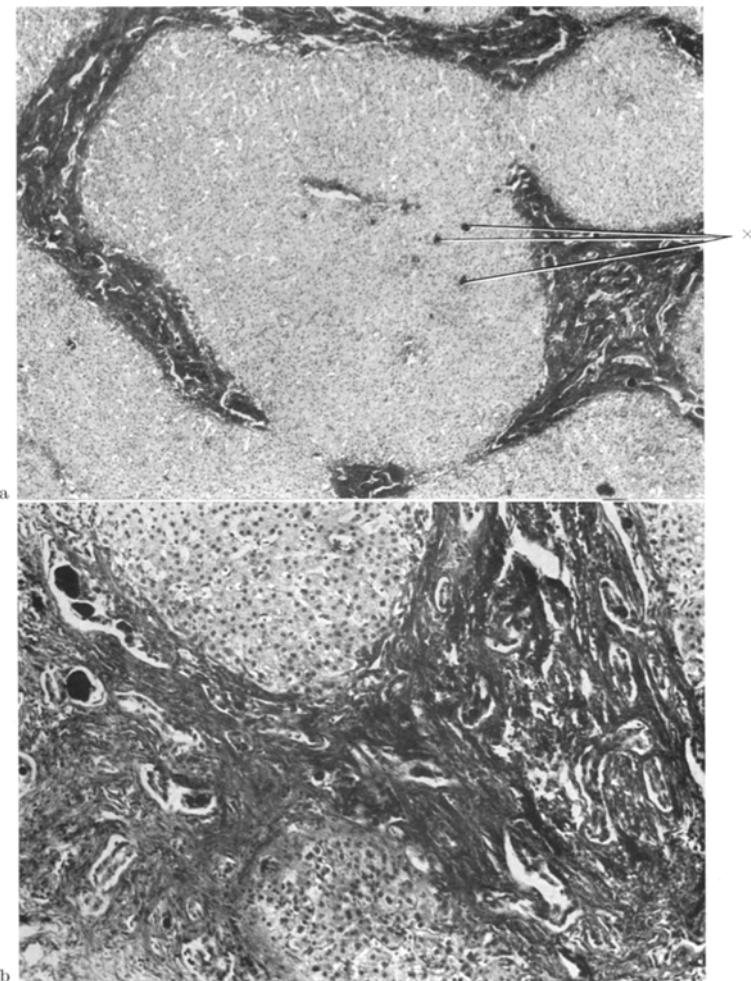


Abb. 4 a u. b. Fall 4 ($4\frac{1}{2}$ Monate alter Säugling). a Perivasculäre Bindegewebsvermehrung mit nahezu vollständiger, perilobulärer Fibrose. Cholestase bei \times (Paraff., v. Gieson, Vergr. ca. $18\times$). b Ausschnitt aus a: Gallengänge mit zahlreichen Gallekonkrementen im perilobulären Bindegewebe (Paraff., v. Gieson, Vergr. ca. $67\times$)

nikationen der Gallengänge mit dem Parenchym. Parenchym-Bindegewebsgrenzen scharf. — Im Parenchym hochgradige intra- und intercelluläre Cholestase, Nekrobiosen und frische und ältere ikterische Nekrosen von einzelnen oder kleinen Gruppen von Epithelien. Hier Sternzellvermehrungen, Kollagenisierung der Gitterfasern, vereinzelt Gerüstkollaps mit kleinen und größeren Narbenfeldern und weiten Sinusoiden. — In den Sternzellen geringe feinkörnige Eisenablagerungen.

Diagnose. Hochgradige kongenitale perilobuläre Fibrose (Pseudocirrhose) mit Gallengangshyperplasie und hochgradiger Cholestase der Leber.

Fall 5. *Krankengeschichte.* 71 Jahre alter Mann. Klinikeinweisung wegen Niereninsuffizienz bei seit 6 Jahren bestehendem Diabetes mellitus. Lebererkrankungen nicht bekannt. Exitus infolge Nierenversagen.

Obduktion. Hochgradige noduläre Glomerulosklerose. — In der Leber vorwiegend subserös bis pfefferkorngroße graugelbe Herde mit feiner Höckerung der Oberfläche. Auf dem Schnitt regelrechte Läppchenstruktur. Konsistenz und Farbe normal. Extrahepatische Gallenwege und Gallenblase regelrecht angelegt und frei durchgängig.

Mikroskopisch zeigt die Leber überwiegend einen regelmäßigen Aufbau. Zum Teil geringe Verbreiterung, zellige Infiltration und Fibrose des periportalen Bindegewebes mit teilweisem Übergreifen der Infiltrate auf das Parenchym, Zerstörung der Grenzplatten und Nekrobiosen



Abb. 5. Fall 5 (71 Jahre alter Mann). Periportale Bindegewebsknoten mit kleincystisch erweiterten Gallengangskomplexen (Paraff., v. Gieson, Vergr. ca. 18×)

von Epitheliien. Hier auch Sternzellvermehrungen. Im verbreiterten periportalen Bindegewebe geringe reaktive Gallengangswucherungen. — Nahezu völlig unabhängig von diesen Veränderungen im Bereich oder im räumlichen Zusammenhang mit den periportalen Feldern findet sich eine noduläre Fibrose (Abb. 5); in diesen Bindegewebsknoten zahlreiche, zum Teil anastomosierende, unregelmäßig geformte, tubuläre und überwiegend kleincystische Hohlräume mit kubischer oder flachkubischer Epithelauskleidung. In den Lumina überwiegend ein blaß eosinophiles Sekret, daneben vereinzelt ockergelbe oder gelbbraune Konkremente. Verbindungen zum Parenchym selten in schaltstückähnlichen, englumigen Tubuli. Im Randbereich dieser Bezirke vereinzelt vermehrte Gallengänge mit engen Lumina und kubischer Epithelauskleidung. Noch seltener zipfelige interlobuläre Ausläufer des Bindegewebes mit annähernd embryonal angeordneten Gallengängen. Verbindungen der Cysten zum abführenden Gallengangssystem nicht sicher nachweisbar. Vereinzelt auch sog. Cystenleichen mit gefältelten hyalinen Bindegewebsbändern und zartfaserigem lockerem kollagenem Bindegewebe in den zusammengefallenen Lumina. Um die Cysten vereinzelt lockere Rundzellinfiltrate ohne Alteration der Cystenwandungen oder des Parenchyms.

Diagnose. Noduläre (periportale) Fibrose mit mikrocystischer Gallengangshyperplasie der Leber. — Chronische Hepatitis.

IV. Besprechung

Nach den morphologischen Befunden lassen sich die Fälle 2—5 zwanglos in zwei Gruppen teilen: die Fälle 2—4 einerseits und der Fall 5 andererseits. Den Fällen 2—4 ist das Fehlen einer regelmäßigen lobulären Struktur gemeinsam.

(Eine solche wäre bei dem Alter der Kinder, wenigstens bei den beiden älteren, zu erwarten.) Es findet sich eine unregelmäßige Lobulierung infolge einer perivasculären Bindegewebsvermehrung; dabei folgt das Bindegewebe den Aufzweigungen der Vena portae bis zu den perilobulären Endstrecken. Diese Fälle unterscheiden sich nur im Ausmaß der Fibrose: die Trennung der Lobuli infolge des vermehrten perilobulären Bindegewebes ist bei Fall 2 nur stellenweise und unvollständig, bei den Fällen 3—4 in zunehmendem Maße und nahezu vollständig ausgebildet. Sieht man von den frischen Vernarbungen im Parenchym als Folge der ikterischen Nekrosen bei Fall 4 ab, so ergibt sich kein Anhalt für eine Bildung von Pseudolobuli; die ausgeprägte perilobuläre Fibrose ist deshalb allenfalls als Pseudocirrhose zu verstehen. — In dem vermehrten Bindegewebe finden sich zahlreiche anastomosierende Gallengänge von annähernd gleichem Kaliber und überwiegend kubischer Epithelauskleidung; cystische Erweiterungen fehlen. Die räumliche Betrachtung ergibt ein Gallengangsnetz um das zentral gelegene Gefäß. Anordnung und Struktur lassen diese Gallengangsbildungen eindeutig von reaktiven Gallengangsproliferationen bei vernarbenden Leberveränderungen unterscheiden; insbesondere ist das Fehlen größerer, mit Zylinderepithelien auskleideter Ductus interlobulares wesentlich. Bei unseren 3 Fällen ist die Quantität der überschüssig gebildeten Gänge verschieden und steht in Relation zum Grad der Bindegewebsvermehrung. — Für eine Unterbrechung der Kontinuität des Gangsystems in Form von Blindendigungen fanden wir keinen sicheren Anhalt. Damit steht das Fehlen einer Cholestase bei Fall 2 und 3 in Einklang, bei Fall 4 wurden klinisch immer normal gefärbte Stühle beobachtet.

Portale oder biliäre Funktionsstörungen finden sich bei Fall 3 und 4: Bei dem letzteren bestand eine massive Cholestase mit nahezu steinähnlichen Gallepartikeln in dem gesamten Gallengangssystem sowie mit Parenchymalterationen in ikterischen Nekrosen und reaktiver Vernarbung. — Bei Fall 3 ist nach dem klinischen Verlauf und dem Obduktionsbefund eine portale Hypertension als Folge der Leberfibrose anzunehmen.

Im Gegensatz zu diesen Fällen beobachten wir bei Fall 5 eine grundsätzlich regelmäßige Leberstruktur. Für eine Funktionsstörung der Leber findet sich kein Anhalt. Es bestehen jedoch umschriebene Strukturstörungen durch noduläre Bindegewebsbezirke, die teils in direktem Zusammenhang mit den periportalen Feldern, teils im Bereich der Leberkapsel entwickelt sind. In diesen Bindegewebsknoten liegen unregelmäßige, kleincystische, zum Teil zusammenhängende Gallengangswucherungen in Form der sog. Meyenburgschen Komplexe, daneben im Randbereich zum Parenchym tubuläre Gallengänge. — Die wesentlichen morphologischen Unterschiede der Fälle 2—4 bzw. 5 bestehen somit im Verhalten des Bindegewebes und der Gallengänge: Die drei kindlichen Fälle zeigen eine perivasculäre Bindegewebsvermehrung von nahezu diffuser Ausdehnung, so daß eine unregelmäßige Lobulierung des Parenchyms resultiert, eine funktionelle Differenzierung des Gallengangssystems fehlt; der Erwachsenenfall zeigt eine noduläre Bindegewebsvermehrung im Zusammenhang mit der Leberkapsel und dem periportalen Bindegewebe bei grundsätzlich regelmäßigem Organstruktur mit differenzierten Gallengängen.

Bei den ersten 3 Fällen besteht eine prinzipielle Ähnlichkeit mit embryonalen Bildungsformen: Hier wie dort lassen sich im perivasculären Bindegewebe gelegene Gallengangsnetze nachweisen. Während jedoch unter orthologischen Bedingungen infolge eines ungleichmäßigen Wachstums der embryonalen Gallengänge

eine Strombahn mit gemeinsamer Endstrecke entsteht, fehlt bei den pathologischen Fällen eine funktionelle Differenzierung fast vollständig. Somit ist eine gleichmäßige Weiterentwicklung aller Teile des embryonalen Gangsystems anzunehmen, die im Endergebnis zu einem hyperplastischen Gangsystem führt. Wie schon bei Fall 1 muß auch bei 2—4 die Frage nach der Ursache der ausgebliebenen funktionellen Differenzierung des Gallengangsystems gestellt werden. Sieht man wie HORSTMANN diese Differenzierung als Ausbildung von über- und untergeordneten Teilstrecken im Gesamtsystem einer Strombahn, so ergeben sich zwei mögliche Erklärungen: einmal könnte man annehmen, daß sich das intrahepatische Gallenwegssystem zu spät entwickelt hat, so daß diese Umbildung noch nicht eingetreten ist. Dagegen sprechen jedoch die vorliegenden Befunde: Wir konnten in unseren Fällen auch nicht in Teilen der Leber eine Bildung von regelmäßig strukturierten mit Zylinderepithel ausgekleideten Ductus interlobulares nachweisen. Die andere Erklärung besteht darin, daß das hyperplastische Wachstum eine funktionelle Differenzierung verhindert hat. Es ist dabei leicht vorstellbar, daß in dem hyperplastischen System eine gerichtete Strömung des von Leberepithelien oder Gallengangsepithelien abgegebenen Sekretes nicht zustande gekommen ist, da das vielfach kommunizierende System einem vielteiligen Capillarnetz ähnlich den Sekretionsdruck aufgefangen hat. Legt man auch hier die Thomaschen Vorstellungen zugrunde, nach denen Gefäßwand und Stromstärke in einem bestimmten Verhältnis stehen, und eine Zunahme der Stromstärke zu einer Erweiterung und Wandverstärkung des betreffenden Gefäßes führt, so kann damit sowohl die Differenzierung des embryonalen Gallenwegssystems unter orthologischen Bedingungen als auch die ausgebliebene Differenzierung des hyperplastischen Gallenwegssystems erklärt werden. — Die Ätiologie dieser Art von Gallengangshyperplasie ist unklar und vom morphologischen Endzustand nicht mehr aufklärbar. In der Literatur finden sich aber einige Hinweise auf eine hereditäre Genese: Die Krankheit wurde beobachtet bei je drei Kindern einer Familie von SHERLOCK (2mal) und von SWEETNAM u. SYKES; die letzteren fanden außerdem bei zwei dieser Kinder Cystennieren. Beobachtungen bei Geschwistern finden sich 2mal: PARKER, IVEMARK u. Mitarb. Im eigenen Material ergibt sich bei Fall 2 eine familiäre Häufung mit Erkrankung einer älteren Schwester. — Zur Kennzeichnung dieser Form von angeborener Gallengangshyperplasie bzw. zur Differenzierung des im Anschluß zu besprechenden Formenkreises können wir somit nur die herausgestellten morphologischen Kriterien verwenden: Danach brauchen wir die Bezeichnung kongenitale, perilobuläre Leberfibrose mit (nicht cystischer) Gallengangshyperplasie.

Bei Fall 5 lassen sich dagegen Analogien zu embryonalen Entwicklungsstadien nicht aufweisen. Organstruktur und intrahepatisches Gallengangssystem sind überwiegend regelrecht entwickelt. Es handelt sich vielmehr um herdförmige Bildungsstörungen mit teils tubulären, überwiegend kleincystischen Gallengangswucherungen. Damit rückt der Befund in den Formenkreis der Cystenleber. Die Vermehrung kleiner Gallengänge in der Nachbarschaft sog. Meyenburgscher Komplexe — wie in unserem Fall — bzw. in der Nachbarschaft von Lebercysten wird häufig beobachtet (u. a. v. MEYENBURG, LORENTZ, TEUSCHER, WACKERLE, GLOOR u. WERTHEMANN, NORRIS u. TYSON, LINDGREN u. RANSTRÖM). Nach diesen Autoren können die Cysten, bzw. Komplexe mit dem Parenchym oder

dem abführenden Gallenwegssystem kommunizieren oder isoliert auftreten; es ergibt sich somit ein vielfältiger Formenkreis. Daraus folgt, daß die Bildungsstörung im Verlauf des abführenden Gallenwegssystems lokalisierbar sein muß. — Bezuglich der formalen Pathogenese möchten wir wiederum von einem embryonalen Befund ausgehen: Im Verlauf der perivasculär gelegenen Gallengangsnets fällt häufig eine spindelförmige Auftreibung des Lumens auf. Mitunter finden sich geradezu perl schnurartig anmutende Gangformen. Es ist vorstellbar, daß ein weiteres (überschießendes) Wachstum in diesen Bereichen zu cystischen Bildungen führen und zugleich mit einer Verlegung bzw. Occlusion des zuführenden oder abführenden oder beider Gallengänge einhergehen kann. Damit ließe sich die Vielfalt der beobachteten Formen zwanglos erklären. Wir sind hier einer ähnlichen Auffassung wie NORRIS und TYSON, die bei der Bildung der Cysten von einer progressiven Dystorsion und Segmentation sprechen. Eine Funktionsstörung des Gallenwegssystems braucht nicht einzutreten, da das embryonale, vielfach anastomosierende Gallenwegssystem in diesem Stadium offenbar noch über genügend Kompensationsmöglichkeiten verfügt, um die unterbrochene Strecke zu umgehen. Der teils gallehaltige, teils gallefreie Inhalt der Cysten bzw. Komplexe wäre damit ebenfalls zu erklären. Die jeweils vorliegende Endform läßt sich bei Annahme dieser Bildung als Proliferation eines embryonal teilweise oder vollständig aus dem Verlauf des intrahepatischen Gallengangssystems gelösten Segmentes verstehen. — Wir verwenden für diese Bildung — wiederum lediglich auf Grund des morphologischen Befundes — die Bezeichnung kongenitale noduläre Leberfibrose mit mikrocystischer (oder makrocystischer) Gallengangshyperplasie.

Die in der Literatur mitgeteilten Fälle sind wegen der vielfach ungenügenden Bilddokumentation nur zum Teil sicher in eine unserer Gruppen einzuordnen. Als kongenitale perilobuläre Leberfibrose mit nichtcystischer Gallengangshyperplasie möchten wir die Fälle von SWEETNAM u. SYKES, PARKER, IVERMARK u. Mitarb., SHERLOCK, Fall 1 von WACKERLE und wahrscheinlich Fall 2 von NORRIS u. TYSON bezeichnen. — Der nodulären Leberfibrose wären prinzipiell alle Fälle von klein- oder großcystischer Cystenleber bzw. die Fälle mit Meyenburgschen Komplexen zuzuordnen (siehe u. a. die Fälle von LINDGREN u. RANSTRÖM). — Die Kombination mit Cystennieren ist bei beiden Gruppen häufig.

Abschließend sei noch auf einige *Besonderheiten des klinischen Verlaufes* eingegangen. Die perilobuläre Fibrose findet sich fast ausschließlich bei Säuglingen und Kindern; im frühen Erwachsenenalter sind nur vereinzelte Fälle mitgeteilt worden (siehe PARKER). Dagegen wird die noduläre Fibrose in jedem Lebensalter, bei Erwachsenen sogar anscheinend häufiger beobachtet. Das könnte auf eine schlechtere Prognose der ersteren hinweisen. In Übereinstimmung damit hat die noduläre Leberfibrose mit cystischer Gallengangshyperplasie ganz überwiegend keine klinische Bedeutung. Die Funktion der Leber und des Gallenwegssystems wird in der Regel nicht beeinträchtigt. Auch bei fortschreitender Vergrößerung der Komplexe bzw. Cysten, die mitunter bis ins hohe Alter beobachtet werden kann (BLUM u. MÜLLER), ergeben sich Komplikationen offensichtlich nur durch die Verdrängung der Abdominalorgane infolge der z. T. riesenhaft vergrößerten Leber. Eine zweite Komplikation besteht in seltenen Fällen in Form einer ascendierenden Cholangitis (ESSBACH 2; FINK).

Im Gegensatz dazu besteht bei den Fällen von stärker ausgeprägter perilobulärer Fibrose mit nicht cystischer Gallengangshyperplasie (besonders bei pseudocirrhoseähnlichen Formen) die Gefahr von portalen oder biliären Komplikationen. SWEETNAM und SYKES fanden bei zwei ihrer drei Kinder (das dritte starb im Alter von 6 Monaten) im Alter von 5 und 2 Jahren die Zeichen einer portalen Hypertension mit Milztumor und Oesophagusvaricen. Diese Kinder konnten bis zum Ende der Berichtszeit durch Anlegung einer portocavalen Anastomose geheilt werden. Im eigenen Material muß bei Fall 3 das Bestehen einer portalen Hypertension angenommen werden. Wahrscheinlich ist die Entwicklung des Pfortaderhochdrucks von dem Ausmaß der Fibrose abhängig; dabei dürfte das weitere Wachstum der Leber und vor allem die regelrechte Ausbildung neuer Lobuli gestört sein, und damit das, mit der Entwicklung an Menge zunehmende, Pfortaderblut beim Durchfluß durch die Leber zunehmend behindert werden. — Bei unserem 4. Fall bestand autoptisch eine hochgradige intrahepatische Cholestase, klinisch seit dem 3. Lebenstag ein ständiger Ikterus. Da sich für eine Hepatitis oder hämolytische Genese des Ikterus kein Anhalt fand, und ein extrahepatischer Verschluß ausgeschlossen werden konnte, ist anzunehmen, daß es zusammen mit dem Neugeborenenikterus zu den ersten Insuffizienzerscheinungen des fehlgebildeten Gallenwegsystems gekommen ist. Wir nehmen dabei ursächlich eine erhebliche Widerstandserhöhung des intrahepatischen Gallenwegsystems an. — Als Folge der Cholestase sind die Parenchymnekrosen aufzufassen, die zum Teil in postnekrotische Vernarbungszustände übergegangen waren. Damit ergibt sich wahrscheinlich für alle derartigen Fälle mit hochgradiger perilobulärer Fibrose (Pseudocirrhose) und entsprechend hochgradiger Gallengangshyperplasie die Möglichkeit eines Überganges in eine echte biliäre Cirrhose. — Nach diesen Besonderheiten des klinischen Verlaufes glauben wir, die oben durchgeführte Aufteilung der kongenitalen intrahepatischen Gallenwegshyperplasie auch für klinische Belange empfehlen zu können.

Zusammenfassung

Die Bildung des intrahepatischen Gallenwegsystems läßt sich beschreiben als ein Umbildungsvorgang der Leberzellen in der Umgebung aller von Bindegewebe umgebenen zuführenden Venen. Diese Entwicklung beginnt im Bereich der Eintrittsstellen der Vena portae und der Vena umbilicalis sinistra in die Leber und folgt der Ausbildung der zuführenden venösen Strombahn, so daß sich die ältesten Bildungsstadien im Bereich der Leberpforte und die jüngsten im Bereich der sog. erweiterten Sinusoide finden.

Es wird über einen 17 Tage alt gewordenen ikterischen Säugling mit mangelhaft ausgebildetem, noch weitgehend embryonalem intrahepatischem Gallenwegsystem berichtet.

An Hand von 4 Fällen und der Literatur werden pathomorphologisch und pathogenetisch zwei Formenkreise der intrahepatischen Gallengangshyperplasie unterschieden: die kongenitale perilobuläre Leberfibrose mit nichtcystischer Gallengangshyperplasie und die kongenitale noduläre Fibrose mit cystischer Gallengangshyperplasie. — Die erste Form geht einher mit einer mehr oder weniger hochgradigen Überschußbildung eines embryonal beschaffenen Gallenwegsystems: sie findet sich überwiegend bei Kindern und nur selten im frühen

Erwachsenenalter; biliäre oder portale Leberfunktionsstörungen sind möglich und treten in einem Teil der Fälle ein. — Die zweite Form steht in enger Beziehung zur Cystenleber; sie wird in jedem Lebensalter beobachtet; eine klinische Bedeutung kommt ihr nur in seltenen Fällen zu.

Regarding the Embryology and Congenital Hyperplasia of the Intrahepatic Bile Ducts with Perilobular and Nodular Hepatic Fibrosis

Summary

The formation of the intrahepatic bile duct system may be described as a transformation process of the hepatic cells in the region of all afferent veins which are surrounded by connective tissue. This development begins in the region where the portal vein and the vena umbilicalis sinistra enter the liver. It follows along the course of the venous channels, so that the oldest stages of development are in the region of the porta hepaticus, and the youngest in the region of the socalled dilated sinusoids.

A report is made of a 17 day old icteric infant whose bile duct system was poorly developed and within the liver primarily embryonic.

On the basis of four cases and the literature, two forms of intrahepatic bile duct hyperplasias are differentiated pathomorphologically and pathogenetically: the congenital perilobular hepatic fibrosis with non-cystic bile duct hyperplasia, and the congenital nodular fibrosis with cystic bile duct hyperplasia. The first form occurs with a more or less highly excessive formation of an embryonic type of bile duct system. It is found chiefly in children, and only rarely in the early adult ages. Biliary or portal disturbances of hepatic function are possible and occur in a portion of the cases. The second form is closely related to the cystic liver. It is observed in every age group. It is rarely of clinical importance.

Literatur

- AHRENS, E. H., R. C. HARRIS, and H. E. MACMAHON: Atresia of the intrahepatic bile ducts. *Pediatrics* 8, 628 (1951).
- ARON, M.: Sur le développement des voies biliaires intrahépatiques et l'établissement de la fonction biliaire du foie. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 85, 110—112 (zit. bei HAMMAR).
- BLUM, M., u. W. MÜLLER: Ein Beitrag zur Klinik und pathologischen Anatomie der Cystenleber. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 173, 206 (1932).
- DAHL-IVERSEN, E., et H. GORMSEN: Sur l'occlusion congénitale des voies biliaires. *Acta chir. scand.* 89, 333 (1943—44).
- ESSBACH, H.: (1) Über die Bildung der terminalen intrahepatischen Gallengangsabschnitte. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* 87, 281 (1951).
— (2) Paidopathologie, S. 222. Leipzig 1961.
- FEER, E.: Ein Fall von Situs inversus mit Mangel der großen Gallengänge. *Verh. dtsch. Ges. Kinderheilk.* 20, 148 (1903).
- FINK, U.: Über intrahepatische Gallengangshyperplasien und Komplikationen. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* 93, 497 (1955).
- GLOOR, F., u. A. WERTHEMANN: Über Leberveränderungen bei kongenitaler cystischer Pankreasfibrose. *Schweiz. Z. Path.* 18, 1244 (1955).
- HAMMAR, J. A.: Über die erste Entstehung der nicht capillären Gallengänge beim Menschen. *Z. mikr.-anat. Forsch.* 5, 59 (1926).
- HORSTMANN, E.: Entwicklung und Entwicklungsbedingungen des intrahepatischen Gallengangsystems. *Wilhelm Roux' Arch. Entwickl.-Mech. Org.* 139, 363 (1939).
- IVEMARK, B. I., V. OLDFELT, and R. ZETTERSTRÖM: Familial dysplasia of kidneys, liver and pancreas. A probably genetically determined syndrome. *Acta paediat. (Uppsala)* 48, 1 (1959).

- KETTLER, L. H.: In: KAUFMANN, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, 11. und 12. Aufl., Bd. II/2, S. 913 u. 1204 f. Berlin 1958.
- LEWIS, F. T.: Die Entwicklung der Leber. In: Handbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen, hrsg. v. F. KEIBEL u. F. P. MALL, Bd. II, S. 391ff. Leipzig 1911.
- LINDGREN, A. G. H., and S. RANSTRÖM: Miliary cholangiomatosis of the liver. *Acta path. microbiol. scand.* **33**, 159 (1953).
- LORENTZ, L.: Über Cystenleber. *Frankfurt. Z. Path.* **29**, 249 (1923).
- MACMAHON, H. E., and S. J. THANNHAUSER: Congenital dysplasia of the interlobular bile ducts with extensive skin xanthomata: congenital acholangic cirrhosis. *Gastroenterology* **21**, 488 (1952).
- MEYENBURG, H. v.: Über die Cystenleber. *Beitr. path. Anat.* **64**, 477 (1918).
- MINOT, L.: Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen, S. 792. Leipzig 1894.
- MOLLIER, S.: Die Entwicklung des periportalen Gallengangsnetzes und der Gefäße in der embryonalen Leber des Menschen. *Gegenbaurs morph. Jb.* **83**, 569 (1939).
- NORRIS, R. F., and R. M. TYSON: The pathogenesis of the polycystic liver. Reconstructions of cystic elements in two cases. *Amer. J. Path.* **23**, 201 (1947).
- PARKER, R. G. F.: Fibrosis of the liver as a congenital anomaly. *J. Path. Bact.* **71**, 359 (1956).
- PAUL, S.: Stoffwechseluntersuchungen bei einem Fall von congenitalem Gallenwegsverschluß. *Z. Kinderheilk.* **34**, 216 (1922).
- POPPER, H., u. F. SCHAFFNER: Die Leber, Struktur und Funktion. S. 677f. Stuttgart 1961.
- POTTER, E. L.: Pathology of the fetus and the newborn, S. 336. Chicago 1953.
- SHERLOCK, S.: Diseases of the Liver and Biliary System, S. 561. Oxford 1958 (zit. bei SWEETNAM u. SYKES).
- SWEETNAM, W. P., and C. G. W. SYKES: Congenital fibrosis of the liver as a familial defect. *Lancet* **1961 I**, 374.
- TEUSCHER, M.: Über die kongenitale Cystenleber mit Cystennieren und Cystenpankreas. *Beitr. path. Anat.* **75**, 459 (1926).
- VIGHOLT, W.: Angeborener Verschluß der außerhalb der Leber gelegenen Gallenwege. *Acta obstet. gynec. scand.* **7**, 146 (1928).
- WACKERLE, L.: Zur Frage der Cystenleber. *Virchows Arch. path. Anat.* **262**, 508 (1926).

Dr. F. K. KÖSSLING
Pathologisches Institut der Universität
65 Mainz a. Rh., Langenbeckstraße 1